

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
9 octobre 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2003/082874 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ : C07D 487/04, 209/18, 487/04, 241/00, 209/00

(21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2003/001027

(22) Date de dépôt international : 2 avril 2003 (02.04.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité : 02/04158 3 avril 2002 (03.04.2002) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : FROISSANT, Jacques [FR/FR]; Cedex 981, Brevainville, F-41160 Morée (FR). MARABOUT, Benoit [FR/FR]; 45bis, rue de Versailles, F-91300 Massy (FR). MARGUET, Frank [FR/FR]; 17, rue Paul Doumer, F-91370 Verrières Le Buisson (FR). PUECH, Frédéric [FR/FR]; 3, allée d'Auvergne, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR).

(74) Mandataire : LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*regional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

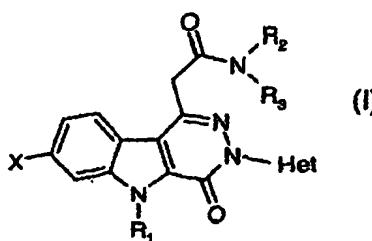
— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 1 avril 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: 3-HETEROARYL-3,5-DIHYDRO-4-OXO-4H-PYRIDAZINO[4,5-b]INDOLE-1-ACETAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION AND USE THEREOF IN MEDICAMENTS

(54) Titre : DERIVES DE 3-HETEROARYL-3,5-DIHYDRO-4-OXO-4H-PYRIDAZINO[4,5-b]INDOLE-1-ACETAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) **Abstract:** The invention relates to compounds of general formula (I), where X = H, or halogen, R₁ = H, or (C₁-C₄)alkyl, R₂ and R₃ independently = H or a (C₁-C₄) alkyl group, or R₂ and R₃ form, together with the nitrogen atom carrying them, a pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholino or 4-(C₁-C₄)alkylpiperazinyl group and Het = a heteroaromatic group, being a pyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or pyridazinyl group, the heteroaromatic group optionally having one or several halogen atoms and/or one or several (C₁-C₄) alkyl, (C₁-C₄)alkoxy groups as substituents, in the base state, as addition salts with acids, solvates or hydrates, pharmaceutical compositions comprising the above, methods for production thereof and synthetic intermediates thereof.

WO 2003/082874 A3

(57) **Abrégé :** L'invention a pour objet les composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ; R₂ et R₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou bien R₂ et R₃ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle ou 4-(C₁-C₄)alkylpipérazinyle ; et Het représente un groupe hétéroaromatique de type pyridinyle, quinolinyle, isoquinolinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, pyridazinyle, le groupe hétéroaromatique pouvant porter un ou plusieurs atomes d'halogènes et/ou un ou plusieurs groupes (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy ; à l'état de bases, de sels d'addition à des acides, de solvats ou d'hydrates ; les compositions pharmaceutiques les contenant, des procédés pour leur préparation et des intermédiaires de synthèse. Les composés de l'invention sont des ligands affins pour les récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines.

Rec'd PCT/INTO 30 SEP 2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int

PCT

PCT/FR 03/01027

07599695

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D487/04 C07D209/18 // (C07D487/04, 241:00, 209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 06406 A (SYNTHELABO) 11 February 1999 (1999-02-11) page 35, line 19 -page 36, line 3; claim 1 ----	1,15
A	WO 00 44384 A (SANOFI-SYNTHELABO) 3 August 2000 (2000-08-03) cited in the application page 13, line 27 -page 14, line 4; claim 1 ----	1,15
A	WO 98 15552 A (SYNTHELABO) 16 April 1998 (1998-04-16) page 41A, line 12 - line 30; claim 1 -----	1,15

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

8 September 2003

24/09/2003

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/FR 03/01027

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9906406	A 11-02-1999	FR 2766823 A1 AT 226584 T AU 736600 B2 AU 8983298 A BG 104096 A BR 9811582 A CN 1265108 T CZ 20000320 A3 DE 69808921 D1 DE 69808921 T2 DK 1000063 T3 EE 200000056 A EP 1000063 A1 ES 2186212 T3 WO 9906406 A1 HU 0002650 A2 JP 2001512122 T NO 20000462 A NZ 502361 A PL 338445 A1 PT 1000063 T RU 2197490 C2 SI 1000063 T1 SK 1292000 A3 TR 200000278 T2 TW 506971 B US 6262045 B1 ZA 9806786 A		05-02-1999 15-11-2002 02-08-2001 22-02-1999 31-08-2000 26-09-2000 30-08-2000 17-05-2000 28-11-2002 03-07-2003 24-02-2003 16-10-2000 17-05-2000 01-05-2003 11-02-1999 29-01-2001 21-08-2001 29-03-2000 29-06-2001 06-11-2000 31-03-2003 27-01-2003 30-04-2003 14-08-2000 21-08-2000 21-10-2002 17-07-2001 02-02-1999
WO 0044384	A 03-08-2000	FR 2788696 A1 AU 3057900 A BG 105728 A BR 0007718 A CA 2360754 A1 CN 1344161 T CZ 20012681 A3 EE 200100388 A EP 1148881 A1 WO 0044384 A1 HU 0201280 A2 JP 2002535370 T NO 20013645 A NZ 512981 A PL 349364 A1 SK 10502001 A3 TR 200102134 T2 US 6395729 B1		28-07-2000 18-08-2000 28-02-2002 13-11-2001 03-08-2000 10-04-2002 17-10-2001 16-12-2002 31-10-2001 03-08-2000 28-08-2002 22-10-2002 26-09-2001 25-10-2002 15-07-2002 07-01-2002 21-03-2003 28-05-2002
WO 9815552	A 16-04-1998	FR 2754262 A1 AT 218567 T AU 721102 B2 AU 4559497 A BG 63751 B1 BG 103301 A BR 9711879 A CN 1233248 A ,B CZ 9901193 A3 DE 69713124 D1		10-04-1998 15-06-2002 22-06-2000 05-05-1998 29-11-2002 31-05-2000 24-08-1999 27-10-1999 14-07-1999 11-07-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte
Application No
PCT/FR 03/01027

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9815552	A	DE 69713124 T2	30-01-2003
		DK 934319 T3	30-09-2002
		EE 9900155 A	15-12-1999
		EP 0934319 A1	11-08-1999
		ES 2178008 T3	16-12-2002
		WO 9815552 A1	16-04-1998
		HU 9904623 A2	28-06-2000
		JP 2001508403 T	26-06-2001
		KR 2000048992 A	25-07-2000
		NO 991624 A	07-06-1999
		NZ 334708 A	27-10-2000
		PL 332643 A1	27-09-1999
		PT 934319 T	31-10-2002
		RU 2180904 C2	27-03-2002
		SI 934319 T1	31-12-2002
		SK 45199 A3	14-02-2000
		TR 9900712 T2	21-06-1999
		TW 461889 B	01-11-2001
		US 6075021 A	13-06-2000
		ZA 9708970 A	20-04-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den **International No**
PCT/FR 03/01027

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D487/04 C07D209/18 // (C07D487/04, 241:00, 209:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 06406 A (SYNTHELABO) 11 février 1999 (1999-02-11) page 35, ligne 19 -page 36, ligne 3; revendication 1 ----	1,15
A	WO 00 44384 A (SANOFI-SYNTHELABO) 3 août 2000 (2000-08-03) cité dans la demande page 13, ligne 27 -page 14, ligne 4; revendication 1 ----	1,15
A	WO 98 15552 A (SYNTHELABO) 16 avril 1998 (1998-04-16) page 41A, ligne 12 - ligne 30; revendication 1 ----	1,15

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 septembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24/09/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D

International No
PCT/FR 03/01027

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9906406	A 11-02-1999	FR 2766823 A1		05-02-1999
		AT 226584 T		15-11-2002
		AU 736600 B2		02-08-2001
		AU 8983298 A		22-02-1999
		BG 104096 A		31-08-2000
		BR 9811582 A		26-09-2000
		CN 1265108 T		30-08-2000
		CZ 20000320 A3		17-05-2000
		DE 69808921 D1		28-11-2002
		DE 69808921 T2		03-07-2003
		DK 1000063 T3		24-02-2003
		EE 200000056 A		16-10-2000
		EP 1000063 A1		17-05-2000
		ES 2186212 T3		01-05-2003
		WO 9906406 A1		11-02-1999
		HU 0002650 A2		29-01-2001
		JP 2001512122 T		21-08-2001
		NO 20000462 A		29-03-2000
		NZ 502361 A		29-06-2001
		PL 338445 A1		06-11-2000
		PT 1000063 T		31-03-2003
		RU 2197490 C2		27-01-2003
		SI 1000063 T1		30-04-2003
		SK 1292000 A3		14-08-2000
		TR 200000278 T2		21-08-2000
		TW 506971 B		21-10-2002
		US 6262045 B1		17-07-2001
		ZA 9806786 A		02-02-1999
WO 0044384	A 03-08-2000	FR 2788696 A1		28-07-2000
		AU 3057900 A		18-08-2000
		BG 105728 A		28-02-2002
		BR 0007718 A		13-11-2001
		CA 2360754 A1		03-08-2000
		CN 1344161 T		10-04-2002
		CZ 20012681 A3		17-10-2001
		EE 200100388 A		16-12-2002
		EP 1148881 A1		31-10-2001
		WO 0044384 A1		03-08-2000
		HU 0201280 A2		28-08-2002
		JP 2002535370 T		22-10-2002
		NO 20013645 A		26-09-2001
		NZ 512981 A		25-10-2002
		PL 349364 A1		15-07-2002
		SK 10502001 A3		07-01-2002
		TR 200102134 T2		21-03-2003
		US 6395729 B1		28-05-2002
WO 9815552	A 16-04-1998	FR 2754262 A1		10-04-1998
		AT 218567 T		15-06-2002
		AU 721102 B2		22-06-2000
		AU 4559497 A		05-05-1998
		BG 63751 B1		29-11-2002
		BG 103301 A		31-05-2000
		BR 9711879 A		24-08-1999
		CN 1233248 A , B		27-10-1999
		CZ 9901193 A3		14-07-1999
		DE 69713124 D1		11-07-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der

Internationale No

PCT/FR 03/01027

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9815552	A	DE 69713124 T2	30-01-2003
		DK 934319 T3	30-09-2002
		EE 9900155 A	15-12-1999
		EP 0934319 A1	11-08-1999
		ES 2178008 T3	16-12-2002
		WO 9815552 A1	16-04-1998
		HU 9904623 A2	28-06-2000
		JP 2001508403 T	26-06-2001
		KR 2000048992 A	25-07-2000
		NO 991624 A	07-06-1999
		NZ 334708 A	27-10-2000
		PL 332643 A1	27-09-1999
		PT 934319 T	31-10-2002
		RU 2180904 C2	27-03-2002
		SI 934319 T1	31-12-2002
		SK 45199 A3	14-02-2000
		TR 9900712 T2	21-06-1999
		TW 461889 B	01-11-2001
		US 6075021 A	13-06-2000
		ZA 9708970 A	20-04-1998